

**CATALYST FOR ASYMMETRIC ALDOL REACTION IN AQUEOUS SOLUTION**

Publication number: JP2002200428

Publication date: 2002-07-16

Inventor: KOBAYASHI OSAMU; MANABE TAKASHI

Applicant: JAPAN SCIENCE & TECH CORP

Classification:

- International: B01J31/12; C07B53/00; C07B61/00; C07C45/72;  
C07C49/82; C07C49/83; C07C49/835; C07C49/84;  
C07B53/00; C07B61/00; B01J31/12; C07B53/00;  
C07B61/00; C07C45/00; C07C49/00; C07B53/00;  
C07B61/00; (IPC1-7): C07B53/00; C07B61/00;  
B01J31/12; C07C45/72; C07C49/82; C07C49/83;  
C07C49/835; C07C49/84; C07M7/00

- European:

Application number: JP20000403400 20001228

Priority number(s): JP20000403400 20001228

[Report a data error here](#)

**Abstract of JP2002200428**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for carrying out asymmetric synthesis in an aqueous solution system in high yield with high stereoselectivity while dispensing with a step to dry a solvent and a substrate. **SOLUTION:** This catalyst for asymmetric aldol reaction in the aqueous solution is the reaction product of lanthanide trifluoromethanesulfonate with chiral crown ether, which is shown by Ln (OTf)<sub>3</sub> (wherein Ln is lanthanide-series metal).

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-200428

(P2002-200428A)

(43)公開日 平成14年7月16日(2002.7.16)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
 B 01 J 31/12  
 C 07 C 45/72  
 49/82  
 49/83  
 49/835

識別記号

F I  
 B 01 J 31/12  
 C 07 C 45/72  
 49/82  
 49/83  
 49/835

7-73-1(参考)  
 Z 4 G 0 6 9  
 4 H 0 0 6  
 4 H 0 3 9

審査請求有 請求項の数3 O.L (全5頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-403400(P2000-403400)

(71)出願人 398020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(22)出願日 平成12年12月28日(2000.12.28)

(72)発明者 小林 修 東京都千代田区駿河町1-6-6-702

(72)発明者 舟錦 敏 東京都文京区本郷6-26-1-701

(74)代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水溶液中の不斉アルドール反応用触媒

(57)【要約】

【課題】 溶媒や基質の乾燥等の工程を必要としない水溶液系での不斉合成を高い収率と立体選択性で行う方法を提供する。

【解決手段】 水溶液中の不斉アルドール反応用の触媒であって、次の化学式(1)

【化1】

(ただし、L<sup>n</sup>[OTf]<sub>3</sub>はフタノイド系金属<sup>(1)</sup>で表されるトリフルオロメタンスルホン酸ランタニドとキラルなクラウンエーテルからなる不斉アルドール反応用触媒を用いる。

### 【特許請求の範囲】

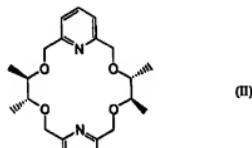
【請求項1】 水溶液中の不斉アルドール反応用の触媒であって、次の化学式(I)

【化1】

(ただし、Ln(OTf)<sub>3</sub>はランタノイド系金属を示す)で表されるトリフルオロメタンスルホン酸ランタニドとキラルなクラウンエーテルからなることを特徴とする不斉アルドール反応用触媒。

【請求項2】 キラルなクラウンエーテルは、次の化学式(II)

【化2】



で表されるキラルクラウンエーテルである請求項1の不斉アルドール反応用触媒。

【請求項3】 請求項1または2のいずれかの不斉アルドール反応用触媒を用いて水系溶媒中で不斉アルドール反応を行う方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 この出願の発明は、水溶液中の不斉アルドール反応に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、水溶液において高いエナシオ選択性、ジアステロ選択性、および収率で不斉アルドール反応を行うための不斉アルドール反応用触媒に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】 近年の合成化学において、ルイス酸触媒を用いる反応系は最も強力な方法の一つといえる。これまでに開発され、報告されている多数のルイス酸の中でも、トリフルオロメタンスルホン酸ランタニド(ランタニドトリフラート: Ln(OTf)<sub>3</sub>)は、その強力なルイス酸性および特徴的な性質から、多くの関心が寄せられている(Kobayashi, S. Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis; Kobayashi, S., Ed.; Springer; Berlin, 1999, pp. 63)。特に、その耐水性は水溶液中のルイス酸触媒反応を可能にするという点で重要な性質であるといえる(Kobayashi, S. Synlett 1994, 689; Kobayashi他)。このような水溶液中の反応は、使用する溶媒、基質、触媒等を乾燥するために長時間を有する必要がないため、通常の乾燥有機溶媒中におけるルイス酸触媒反応に比べ、大きな利点を有するといえる。また、水を溶媒とすることによ

り、溶媒のコストが削減できるだけでなく、Ln(OTf)<sub>3</sub>は反応完了後に容易に回収し、再利用できることから、工業的に有利な反応系といえる。

【0003】 この出願の発明者らは、これまでに、Yb(OTf)<sub>3</sub>を触媒としたTHF水溶液中のシリエルエノールエーテルとホルムアルデヒドのアルドール反応を報告している(Kobayashi, S. Chem. Lett. 1991, 2187)。また、発明者らは、Pb(OTf)<sub>2</sub>を触媒とした水中での不斉アルドール反応についても報告している(Nagayama, S.; K. Kobayashi. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 1222)。さらに、Ln(OTf)<sub>3</sub>を用いた炭素-炭素結合形成反応やその他の転移を含む多数の反応が、これまでに報告されている。しかし、前記のとおりに耐水性や再生可能性等の利便性を有するLn(OTf)<sub>3</sub>を触媒とした水溶液中での不斉反応については、これまで全く知られていないのが実情である。

【0004】 そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、溶媒や基質の乾燥等の工程を必要としない水溶液系での不斉合成を高い収率でエナシオ選択性およびジアステロ選択性で行う方法を提供することを課題としている。

【0005】

【課題を解決するための手段】 この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、まず第1には、水溶液中の不斉アルドール反応用の触媒であって、次の化学式(I)

【0006】

【化3】

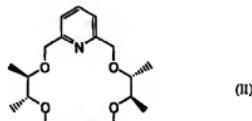


【0007】 (ただし、Lnはランタノイド系金属を示す)で表されるトリフルオロメタンスルホン酸ランタニドとキラルなクラウンエーテルからなることを特徴とする不斉アルドール反応用触媒を提供する。

【0008】 第2には、この出願の発明は、キラルなクラウンエーテルが、次の化学式(II)

【0009】

【化4】



【0010】 で表されるキラルクラウンエーテルである前記の不斉アルドール反応用触媒を提供する。

【0011】 そして、第3には、この出願の発明は、前記のいずれかの不斉アルドール反応用触媒を用いて水系

溶媒中で不齊アルドール反応を行う方法をも提供する。

【0012】

【発明の実施の形態】この出願の発明では、水溶液中での不齊アルドール反応用触媒は、次の一般式(1)

【0013】

【化5】

【0014】

選択されるトリフルオロアルコール酸ラントニドとキラルなクラウンエーテルからなるものである。

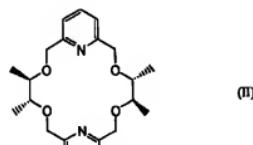
【0015】このような不齊アルドール反応用触媒においてLn<sub>n</sub>は、ラントノイド系の金属であればどのようなものであってもよい。具体的には、ランタン(L<sub>a</sub>)、セリウム(Ce)、プラセオジム(Pr)、ネオジム(Nd)、プロメチウム(Pm)、サマリウム(Sm)、ユクロビウム(Eu)、ガドリニウム(Gd)、テルビウム(Tb)、ジスプロシウム(Dy)、ホルミウム(Ho)、エルビウム(Er)、ツリウム(Tm)、イッタルビウム(Yb)、ルテチウム(Lu)から選択される金属であればよい。

【0016】また、この出願の発明の水溶液中での不齊アルドール反応用触媒において、キラルクラウンエーテルは、Ln<sub>n</sub>カチオンの水中での触媒活性を調整するキラルな配位子として作用する。配位能の高すぎる配位子は、Ln<sub>n</sub>カチオンのルイス酸性を低減させてしまうため、生成物の収率を低下させ、配位能の低すぎる配位子は、Ln<sub>n</sub>カチオンをフリーメタルとして放出させため、Ln<sub>n</sub>に溶媒分子が配位しやすくなり、生成物のエナンチオ選択性を低下させる(Fenton, D. E.; Vigato, P. A. *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 69; Alexander, V. *Chem. Rev.* 1995, 95, 273)。キラルクラウンエーテルは、Ln<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>に対して高い配位能を示すものの、Ln<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>のルイス酸性を低下させないため、配位子として好ましいのである。

【0017】種々のキラルなクラウンエーテルの中でも、次の化学式(II)

【0018】

【化6】



【0019】選択されるものが水溶液中での不齊アルドール反応を触媒し、高い収率と立体選択性で生成物を与えるため、好ましい。このようなキラルクラウンエーテルは、Bradshaw, J. S. によって報告されているもので

ある(*J. Org. Chem.* 1990, 55, 3129)が、もちろん、これ以外であっても、Ln<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>に配位し、錯形成できるものであればどのようなものであってもよく、種々の公知あるいは新規のキラルクラウンエーテルが適用できる。

【0020】前記のLn<sub>n</sub>の種類は、キラルな配位子として選択されるキラルクラウンエーテルの大きさおよび種類によって好ましいものが異なる。例えば、化合物(II)のキラルクラウンエーテルを用いる場合には、前記のランタンノイド系金属の中でも、とくにLa、Ce、Pr、Nd等のイオン半径の大きなカチオンを与えるものが、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性を高くでき、好ましい。

【0021】この出願の発明の水溶液中での不齊アルドール反応用触媒において、Ln<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>とキラルクラウンエーテルの使用量はとくに限定されないが、それぞれ、5~50mol%程度、より好ましくは1.0~2.0mol%程度とすることができる。また、キラルクラウンエーテルのLn<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>への配位能は、使用されるキラルクラウンエーテルとLn<sub>n</sub>の種類によって異なるため、Ln<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>とキラルクラウンエーテルの比については、とくに限定されない。高いジアステレオ選択性やエナンチオ選択性を実現するためには、一般的には、Ln<sub>n</sub>(OTf)<sub>n</sub>1当量に対してもキラルクラウンエーテル0.5~3当量とすることが好ましい。

【0022】この出願の発明は、以上のとおりの水溶液中での不齊アルドール反応用触媒を用いて水系溶媒中での不齊アルドール反応を行う方法をも提供する。前記の不齊アルドール反応用触媒は、後述の実施例からも明らかのように、水溶液を溶媒とすることにより高いジアステレオ選択性やエナンチオ選択性を実現できるものである。したがって、このような水系溶媒中の不齊アルドール反応においては、溶媒は水溶液とすることが重要である。水のみを溶媒としてもよいが、反応に用いられる種々の化合物を溶解するために、アルコール類やTHF、アセトン等の有機溶媒と水の混合溶媒とすることが好ましい。また、反応温度、反応時間等の条件はとくに限定されない。

【0023】以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

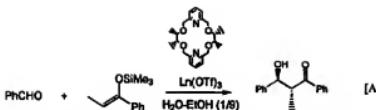
【0024】

【実施例】<実施例1>

(1) 反応式【A】にしたがってベンズアルデヒドとトリメチルシリルエノールエーテルの不齊アルドール反応を行った。

【0025】

【化7】



【0026】 $\text{Pr(O Tf)}_3$  (20mol%) の水／エタノール (1/9, 0.1ml) 溶液に、化合物 (II) (24mol%) の水／エタノール (1/9, 0.4ml) 溶液を、0°Cで加えた。次いで、ベンズアルデヒド (0.2mmol) の水／エタノール (1/9, 0.3ml) 溶液およびトリメチルシリルエノールエーテル (0.3mmol) の水／エタノール (1/9, 0.3ml) 溶液を加えた。

【0027】全溶液を同温度で18時間攪拌し、反応混合物に  $\text{Na HCO}_3$  水溶液を加えて冷却した。反応溶液を塩化メチレンで3回抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、次いで濃縮した。

【0028】シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン=1/6) で精製したところ、85%の収率と (syn/anti=91/9 79%) の高いジアステレオ選択性、および80%ee (syn異性体(2R,3R)) の高いエナンチオ選択性で生成物を得た。

【0029】 $\text{Pr(O Tf)}_3$  より化合物 (II) の回収には、以下の処理を用いた。まず、アルドール反応の完了後、水 (10ml) を加えた。有機物を塩化メチレンで3回抽出し、全有機層を水で洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。使用した  $\text{Pr(O Tf)}_3$  は全水層を濃縮し、減圧下150°Cで乾燥して回収した。

【0030】生成物のジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性は、(Denmark, S. E.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 2333) に記載の方法に従い、それぞれ<sup>1</sup>H NMR より HPLC 分析より求めた。

＜実施例2＞実施例1と同様の反応を、 $\text{Pr(O Tf)}_3$  (20mol%) に対して化合物 (II) (48mol%) として行った。

【0031】収率、およびエナンチオ選択性は実施例1の結果とほとんど変わらなかった。したがって、 $\text{Pr(O Tf)}_3$  と化合物 (II) は、1:1:2のモル比で混合することにより錯形成が十分に進行し、触媒活性が得られることが確認された。

＜実施例3＞ $\text{Pr}$  の代わりに、LnをLa、Ce、Nd、Sm、等として実施例1の反応を行った。生成物のエナンチオ選択性およびジアステレオ選択性を表1に示した。

### 【0032】

【表1】

Ln	エナンチオ選択性 ee(%)	ジアステレオ選択性 syn/anti(%)
Tb	27	54
Gd	41	58
Eu	51	78
Sm	55	78
Nd	75	88
Pr	78	80
Ce	82	86
La	78	78

【0033】表より、いずれのランクノイド系金属を用いた場合にも、高いエナンチオ選択性およびジアステレオ選択性が得られることが示された。とくにイオン半径の大きな金属 (カチオン) を用いた場合に、エナンチオ選択性およびジアステレオ選択性が高くなることが明らかとなった。

＜比較例1＞実施例1と同様の反応をエタノール中で行ったところ、生成物の収率は51% (反応時間16時間)、ジアステレオ選択性は70% (syn/anti)、エナンチオ選択性は23% (syn異性体(2R,3R)) といずれも低下した。

【0034】また、同様に、反応溶媒をジクロロメタンとしたところ、収率は3% (反応時間185時間)、ジアステレオ選択性は28% (syn/anti)、エナンチオ選択性は22% (syn異性体(2R,3R)) といずれも低下した。

【0035】したがって、この発明の水溶液中での不斉アルドール反応用触媒は、水溶液で特異的な作用を示すものであることが確認された。

＜実施例4＞ $\text{Pr(O Tf)}_3$  (10mol%) の水／エタノール (1/9, 0.1ml) 溶液に、化合物 (II) (12mol%) の水／エタノール (1/9, 0.4ml) 溶液を、-10°Cで加え、アルデヒドとしてp-アニソルアルデヒドを用いて実施例1と同様の不斉アルドール反応を行った。

【0036】生成物の収率は83%、ジアステレオ選択性は86% (syn/anti)、エナンチオ選択性は75% (syn) であった。

＜実施例5＞アルデヒドとして1-ナフトアルデヒドを用いて実施例4と同様の不斉アルドール反応を行った。

【0037】生成物の収率は92%、ジアステレオ選択性は76% (syn/anti)、エナンチオ選択性は72% (syn) であった。

＜実施例6＞アルデヒドとしてシナムアルデヒドを用いて実施例4と同様の不斉アルドール反応を行った。

【0038】生成物の収率は77%、ジアステレオ選択性

は56% (syn/anti) 、エナンチオ選択性は76% (syn) であった。

＜実施例7＞アルデヒドとして3-フェニルプロパナールを用いて実施例4と同様の不斉アルドール反応を行った。

【0039】生成物の收率は53%、ジアステレオ選択性は34% (syn/anti) 、エナンチオ選択性は47% (syn) であった。

【0040】実施例4～7より、この出願の発明の水溶液中での不斉アルドール反応用触媒を用いることによ

り、種々のアルデヒドを出発物質とした不斉アルドール反応が、高い收率とジアステレオおよびエナンチオ選択性で進行することが確認された。

#### 【0041】

【発明の効果】以上詳しく述べたとおり、この発明によって、水溶液中の不斉アルドール反応を可能とする触媒が提供される。この触媒を用いてことにより、水溶液中で、高いジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性で、收率よく、不斉合成反応を簡便に行なうことが可能となる。

---

#### フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マークド' (参考)
C 0 7 C 49/84		C 0 7 C 49/84	F
// C 0 7 B 53/00		C 0 7 B 53/00	B
61/00	3 0 0	61/00	3 0 0
C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

F ターム(参考) 4G069 AA06 BA21A BA21B BA27A  
BA27B BC41A BC42A BC42B  
BC43A BC43B BC44A BC44B  
BE19A BE19B BE22A BE22B  
BE34A BE34B BE38A BE38B  
CB21 CB57 CB59  
4H006 AA02 AC41 AC44 BA08 BA43  
BA50 BA51 BB14 BB31 BB47  
4H039 CA60 CA62 CF30